

200806003B

平成 18-20 年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書

再生医療の研究振興のシステム構築および
実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究

主任研究者 川上浩司

厚生労働科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた
社会受容の在り方に関する研究

平成 18-20 年度 総合研究報告書

主任研究者 川上 浩司

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I.	総合研究報告	
	再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究	
	川上浩司	-----3
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----11
III.	研究成果の刊行物・別刷	-----12

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

総合研究報告書

再生医療の研究振興のシステム構築および実施普及に向けた社会受容の在り方に関する研究

主任研究者 川上 浩司 京都大学大学院医学研究科・教授

研究協力者 坪内 美樹 京都大学大学院医学研究科・大学院生

研究要旨

本邦における再生医療の普及に向けて、国内外の医薬品審査行政機関における安全性ガイドラインを調査・検討し、また研究者や民間からのヒアリングにより実施上のボトルネックを抽出することで、細胞等を用いた再生医療の安全性確保に必要な評価・検証方法を提案する。さらに、社会・国民に受け入れられるよう、オープン議論、広報と啓発も兼ねて国民シンポジウムを企画・参集し、再生医療の実施を支援する体制を整えていく。

A. 研究目的

わが国において細胞・組織・臓器を使用した再生医療を実現化する場合には、ドナーの理解、基礎研究を行っていく際の細胞供給バンクシステムの整備などに加えて、臨床研究を遂行する場合には薬事法の適応範囲内および適応外においても認可行政側の対応を整備し、またその対応のためにも安全性の評価基準を設置しなければならない。再生医療を受ける患者の立場としては、国家としての行政対応、患者保護（臨床試験の段階においては被験者保護）、場合によっては細胞・組織の流通由来の明示、製造における安全性の担保が懸念事項となる。再生医療の研究振興のみならず将来の普及のためは、現在から厚生労働行政の一環として社

会受容に関連する上記の事象を整理、解決していく必要がある。

現状では、細胞再生医療にはautologous（自己由来）およびallogenic（同種由来）の2つのクラスが存在する。自己由来の場合その開発は医療施設の医師・研究者主導の臨床研究あるいは治験、同種由来の場合は通常は薬事法の規定内にはいるために治験として行われている。また、臓器・組織を利用した再生医療においては、xenotransplantation（異種由来）あるいは同種由来の場合があり、これらは医療機器の範疇で取り扱われることが多い。しかしながら、米国においては、所轄官庁である食品医薬品庁（Food and Drug Administration; FDA）によりこれらは殆どbiologics（生物製剤）の範疇内で審査・医療（臨床試験）が行われてい

る。さらに、先端医療に関しては、研究者主導の研究成果応用・医師主導臨床研究・企業主導によらず、すべての未承認製剤の臨床試験はFDAにより審査・認可をうけて実施する必要がある。このため、大学等アカデミアにおける再生医療研究と産業化に向けた治験が同時に被験者の安全性を担保される努力がされつつ実施されていることになる。

以上のような現状と事実を踏まえて、我が国において再生医療の普及に向けて研究を進めて

いく。本研究の成果は厚生労働省、文部科学省を中心にバックアップしている再生医療が現実化した際に国民に受け入れられる素地を形成し、それによって先端医科学という学問の更なる発展、先端医療の普及と国民の健康の増進、さらに国策としての新興産業としても再生医療を国際社会に発信し得るインフラ構築を形成するという効果があると信じる。

B. 研究方法

平成 18 年度には、米国における新規医療製品の承認と臨床試験に対する行政対応のシステム、さらに細胞製剤、組織製品に関する各種ガイドラインを検討した。

平成 19 年度は、欧州における当該分野の規制の動向およびガイドラインを調査した。また、平成 18 年度-19 年度には、日本国内で再生医療に関係する研究者、企業、臨床試験や医療を行う医療施設・医師、審査当局（医薬品医療機器総合機構）からヒアリング結果から、再生医療を推進するにあたっての科学的懸念事項、医療現場での懸念事項、倫理的・社会的懸念事項、および行政側としての諸問題についてまとめ、さらに、産学連携の諸問題や産業化の障壁についても研究した。

平成 20 年度には、一般の市民への啓発活動として、平成 20 年 11 月 3 日に名城大学の八事キャンパス（愛知県名古屋市）の学園祭にて、一般市民、大学生、大学教員を対象とした再生医療の現状や将来を紹介するためのシンポジウムをおこなった。

（倫理面への配慮）

本研究は、レギュラトリーサイエンスに資する安全性評価のガイドラインのあり方について公表された通知やヒアリングから検討するものであり、個人情報やヒト生体資料を扱うことなく、特定の個人を観察や介入の対象とするものでもない。したがって、倫理面の特段の配慮には該当しない。

C. 研究結果

C-1. FDA による再生医療の審査・認可の仕組み

アメリカ合衆国においては、人体被験者に未承認の医薬品・生物製剤などを投与する際、必ず FDA による審査と認可が必要となる。Clinical Trial（日本における臨床試験や治験などといった区別はなく、Clinical Trial と総称される）を施行したい企業・研究機関や大学などの施設（総称して sponsor という）は、例外・区別なく定まった様式にのっとり IND（Investigational New Drug applications）の申請を準備し、regulatory authority である FDA の当該機関に提出すること

が義務付けられている。

FDA は、7つのセンター・部署から構成されている。うち再生医療関連の認可行政機関としては、生物製剤および関連機器を扱う Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) が存在する。とくに細胞製剤、組織医療品に関しては、CBER 内の Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT) が審査・認可を担当している。OCTGT は 3 つの Division により構成されるが、製剤としての Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC = 物理化学的性質・製造・品質つまり規格および試験方法、安定性) を担当する Division of Cellular and Gene Therapies (DCGT)、clinical trial のプロトコルや IRB、非臨床データを担当する Division of Clinical Evaluation and Pharmacology/Toxicology (DCEPT) が細胞製剤の審査と行政指導に、また Division of Human Tissue Products (DTP) が組織医療品や臍帯血等に関係する部署である。

C-2. 細胞製剤を用いた臨床試験の初回申請と審査の流れ

まず、アメリカ国内で clinical trial を実施したい企業、大学の研究者など (sponsor) は、例外なく IND 申請のパッケージを用意しなければならない。IND パッケージには製剤の説明、製剤および臨床試験の科学的な意義、製造法と品質管理関連 (CMC)、試験のプロトコル、IRB やインフォームド Consent などの整備・取得、薬物動態・毒性・安全性のデータ、実施医師 (PI; Principal Investigator) の履歴書・業績集などが含まれる。IND 申請に先立って、申請者は pre-IND と呼ばれる予備審査を受けることができる。この pre-IND とは、IND 申請内容を簡略化したプレゼンテーションパッケージを FDA に対して提出し、IND 本申請

におけるポイント、質問事項、問題点を相談できる制度である。

引き続き IND 申請となる。FDA は申請パッケージを受領し、IND ナンバーを付けた後、当該審査部署の割り振り担当の事務官 (あるいは審査官) の指定した審査官 (Pre-IND と同様に基本は 3 人の審査官) にパッケージを送付する。初回申請 (original IND) の審査期間は原則 30 日以内となっている (30-day rule)。もし審査期間内に IND 申請者への質問事項、確認事項などがある場合、電話あるいは Fax にて連絡がなされる。申請者である企業あるいは研究機関の regulatory affairs (開発薬事担当者) との連絡が審査期間内に取れない場合や、質問事項に対する回答に審査官が納得しなかった場合には、その IND は clinical hold (臨床試験のスタートを認めない) との扱いになる。

IND 申請が受諾されると、申請者 (、実施医師) は患者の登録を開始することができる。FDA による original review に際して minor comments の枠 (clinical hold issue に至らない範囲) で疑問点・照会事項があった場合は、それに対する回答文、データなどを amendment として IND を担当する審査官に提出することが望まれる。また、臨床試験中になにか重篤な副作用や安全性情報 (SAE; Severe Adverse Events) があつた場合、製造方法に変更があつた場合、実施医師に変更があつた場合、年度末報告なども、FDA に amendment を提出する義務がある。

C-3. 再生細胞治療の審査ガイドライン

通常の IND 申請を行つての臨床試験における CMC 水準は、連邦政府の規制集 (CFR; Code of Federal Regulations)、とくに 21CFR 312.23(a)(7)(i) に従う必要がある。しかしながら、とくに再生医療用途や癌ワクチンなどに用

表 ヒアリング調査結果：日本における開発段階での問題点・改善が望まれる点

	問題点・改善が望まれる点	企業数				
		自家	特許	遺伝子	その他	
製造・技術関連	規格・基準関連	品質確保(受け入れ、出荷、製造工程等)の基準・規格の決定・管理が困難	4	2		
		品質・安全性・有効性等の評価システムの確立や基準の標準化が必要	3	1		
		細胞培養の評価システムの確立と標準化が必要	1			
		不純物の測定値が不明	2	1		
		GPOJに関して統一基準がない	1			
	GMP関連	GMP準拠施設を設計・建設する際の構造基準が不明確	1			
		治験薬GMPが何かはっきりしていない	1	1		
		製品が均一でなく、品質管理にも企業ごとにバラつきがある	5			
		成分の抽出・精製・測定がでない	1			
		細胞ソースの入手が困難	1	1		
その他	遺伝子治療薬のデータベースが当局にない			1		
	安全性の基準が不明(腫瘍毒性、免疫原性等)	3	2			
	有効性の確認がどこまで必要か不明	1	1			
	安定性の目安・ルールがない(保存性、細胞活性)	1				
	日米でデータを共有できないことがある	1			1	
臨床試験	対象者を集めにくい	3	1	1		
	事業用細胞、細胞の入手が困難	1	1			

開発上の主な問題点としては、規格・基準、品質管理に関連する意見が多く認められた。

また、日本における法規制や社会的側面での問題点や改善点が望まれる点としては、以下のよう項目が挙げられた。

表 ヒアリング調査結果：日本の法規制・社会的側面での問題点・改善が望まれる点

	問題点・改善が望まれる点	企業数				
		自家	特許	遺伝子	その他	
法規制関連	法規制関連	薬理法と薬事法の違いが複雑	2			1
		バイオリジクスのカテゴリーが必要	3			1
		自家と特許の区別が必要	1	1		
		combination productが多数あるので複数のフレームアウトが必要	1			
		ガイドラインの整備が必要	3			
	審査関連	細かく分かれた臨床試験の標準化が必要	1	1		
		審査に時間がかかる、対応が深い	2			
		preINDのハードルが高い	3	2		
		効果等を過去の医薬品と比較する傾向にある	1			
		グループ専売で意見が統一されていない	1			
社会的側面	専売期間を卒業させてほしい	4	1	1		
	資金支援制度が貧弱	2				
	社会的インフラ整備(医療特許、医療機関の体制等)の必要性	2				
	再生医療に対する患者や一般社会の理解不足	1	1			
	マスコミ報道の正しいあり方が必要	1	1			
その他	人材不足(細胞培養、基礎研究、製品開発等)	2	1			
	細胞の所有権に関する検討の必要性	1				
	NDA後の薬価算出の算例がない	2		1		

行政の立場からの意見も総合すると、法規制関連ではバイオリジクス(生物製剤)のカテゴリーの設置の要望が多く、審査について確認申請のハードルが高いという問題点などが浮き彫りとなった。

C-7. 日本国内で再生医療に関係する研究者、企業、臨床試験や医療を行う医療施設・医師、審査当局(医薬品医療機器総合機構)からのヒアリング結果：産学連携、産業化

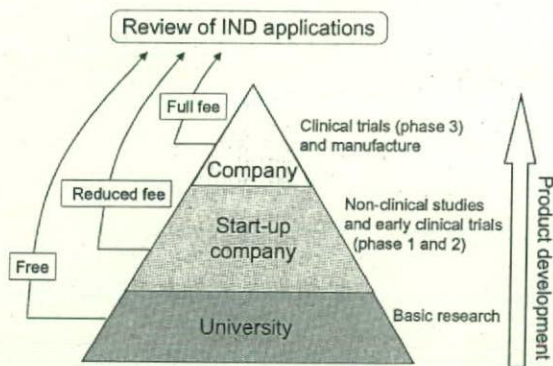
産学連携に関する問題点として、最も多くの回答者が、両者の認識のずれ、特に多くの大学関係者にビジネスの概念、すなわち、事業性(知的財産など)、迅速性の重要性、再生医療製品に関する大量生産による製造の考えなどがないうことがわかった。allogenicより autologousのほうが安全でよいという考えが再生医療の研究者で主流であり、流通や産業化の観点からより普遍的である allogenicの研究は一步遅れているかもしれない、基礎研究と製品の研究開発の違いを認識していないことを指摘していた。こういった大学関係者の誤った認識を改めていくとともに産業・企業について知識のある大学関係者を育てていくことが重要であろう。

一方、産学連携をうまく進めている大学関係者もあり、彼らは大学関係者間にも産学連携に対する温度差があることを指摘していた。それにも関わらず大学内の規定が一律で、産学連携の知識や経験の乏しい関係者と同じように活動を制限されることに不便さを感じていた。活躍のできる大学関係者を活躍できる環境におくこと、すなわち人事評価において、論文のインパクトファクターによらない評価すなわち臨床研究の支援や基礎のみならず applied bioscience に対する理解が、今後産学連携を効果的に進めていくためには有効であろう。

産業化に関して、行政審査費用に関する指摘もあった。米国では審査費用において企業規模が考慮されており、ベンチャー企業は審査費用が少なくよい、大学は費用がかからないという方法がとられている。しかし科学的審査は一律に行われている。一方、日本では企業規模に関わらず費用は一律であり、また薬事法外であることから大学からは医師主導治験以外の臨

床研究は科学的審査とアドバイスのための申請をすることができない。日本の再生医療分野では大学から技術移転されベンチャー企業で製品開発されることが多いことから、産学連携やその後の製品開発を順調に進めていくためにも、欧米のような手法を導入し、ベンチャー企業のような規模の小さい企業が申請しやすい環境を整えることが重要である。

(図：医薬品規制行政と社会との連携)



においても、肯定的な意見が多かった。

(図：再生医療シンポジウムポスター)

これからぼくたちどうなるの??
～再生医療や医薬品業界の将来～



最近、医療技術の進歩や医療制度の改革によって、医薬品の世界が大きく変遷し、変化しています。こんな激動の中で、ぼくたちはどうしていくべきなのでしょうか？

- 1 「日本の医療・医薬品業界は再生医療の発展と共にどう変化していくのでしょうか？」
- 2 「薬学領域には国家戦略特区のようなキャリアパスが実現できるのでしょうか？」
- 3 「これからの医療現場で求められるものは何なのでしょうか？」

日時：2008年11月3日(月)祝
会場：名城大学薬学部(八事キャンパス)

第一部：11時～12時
再生医療や医薬品業界の将来はどうなるの？
第二部：13時～16時
ぼくたちの将来(キャリアパス)を語ろう

講演「招待講演」
川上 浩明 名城大学 薬学部教授 特任
講演 薬師 大輔 大阪大学 薬学部教授
水野 真明 名古屋大学 薬学部教授 特任
山本 肇 国立科学博物館 研究員

アクセス：名城大学薬学部(八事キャンパス)
〒466-8555 愛知県名古屋市東区八事1-1-1 名城大学薬学部(八事キャンパス)101号室
TEL:052-932-1771(内線) FAX:052-932-1772

お問い合わせは
名城大学 薬学部 学生会
TEL:052-932-1771(内線) FAX:052-932-1772

C-8. 再生医療の現状および普及のためのシンポジウムの開催

上述の検討結果から、一般の市民への啓発活動として、平成20年11月3日に名城大学の八事キャンパス(愛知県名古屋市)の学園祭にて、一般市民、大学生、大学教員を対象とした再生医療の現状や将来を紹介するための催し物をおこなった。二部制に分けて、第1部(11時-12時)は中央ステージにおいて再生医療の現状紹介、第2部(13時-16時)では屋内で参加者からの質問や質疑応答を行い、活発な意見交換がなされ、成果を挙げた(ポスター図および写真風景は以下のとおり)。

参加者からは、再生医療の現状や、今後の発展についてよくわかったというコメントが多く、また、将来再生医療の恩恵を享受したいかという観点

(写真：第二部風景)



D. 考察

再生医療を含むバイオテクノロジー利用製品の安全性評価の科学的側面については、日米欧の考え方はほぼ同様であるが、ガイドラインの扱われ方や基準の柔軟な運用には本邦と差異があることが明らかになった。

また、欧米においては再生医療などの先端医療の振興策、産業化が医薬品規制行政との連携によって推進されており、日本においても新しいレギュラトリーサイエンスの考え方の導入は必須であると示唆された。シンポジウム実施の結果からは、上記の整備とあわせて国民の啓発は意義があることが示唆された。

E. 結論

本邦における再生医療の発展と社会への受容の実現のための、科学的懸念事項、医療現場での懸念事項、倫理的・社会的懸念事項、および行政側としての諸問題についてまとめ、さらに、産学連携の諸問題や産業化の障壁についても研究した。また、市民シンポジウムを開催し、再生医療への理解を深めるための啓発活動をおこなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mina Tsubouchi, Ryuichi Morishita, Yasuhiko Tabata, Shigeyuki Matsui, and Koji Kawakami. Critical issues for effective collaboration between academia and industry in the field of regenerative medicine in Japan. *Regenerative Medicine*, 3: 497-504, 2008.

Mina Tsubouchi, Shigeyuki Matsui, Yoshiro Banno, Kiyoshi Kurokawa, and Koji Kawakami. Overview

of the clinical application of regenerative medicine products in Japan. *Health Policy*, 88: 62-72, 2008.

Takahiro Nakazawa, Misao Kurokawa, Kazuya Kimura, Akihiro Wakata, Shigeru Hisada, Tadashi Inoue, Fumio Sagami, Shawn M Heidel, Koji Kawakami, Kazutoshi Shinoda, Hiroshi Onodera, Yuji Kumagai, Yasuo Ohno, Nobuyuki Kawamura, Tsuneyoshi Yamazaki, and Tohru Inoue. Safety assessment of biopharmaceuticals: Japanese perspective on ICH S6 guideline maintenance. *Journal of Toxicological Science*, 33: 277-282, 2008.

Koji Kawakami, Keynote presentation. Special report from the 3rd DIA multitrack workshop in Japan: Scientific review and clinical development of advanced therapeutics and biologics. *Global Outsourcing Review*, 9: 10-15, 2007.

Koji Kawakami and Hiroko Yamane. Clinical research in Japan: ways to alleviate unnecessary regulatory burdens. *RECIIS-Electronic Journal in Communication, Information and Innovation in Health*, 1: 57-61, 2007.

川上 浩司. 「細胞移植のための周辺環境：細胞医薬の日米の考え方の違い」 遺伝子医学MOOK別冊 進みつづける細胞移植治療の実際. 田畑泰彦編著, メディカルドゥ社, pp 255-261, 2009.

川上 浩司. 「FDA における抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際」抗体医薬品における規格試験法・製造と承認申請, サイエンス&

テクノロジー社, pp 143-151, 2009.

2. 学会発表

Koji Kawakami. Research and development of the Regenerative medicine products in Japanese academic institutes. In: Drug Information Association (DIA) 19th Annual Euro meeting, Vienna, Austria, March 27, 2007.

坪内 美樹、松井 茂之、坂野 嘉郎、黒川 清、川上 浩司. 日本における再生医療の臨床応用・実用化に対する阻害要因に関する研究. 第7回日本再生医療学会総会, 平成20年3月13日, 名古屋.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上 浩司	FDAにおける抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際		抗体医薬品における規格試験法・製造と承認申請	サイエンス&テクノロジー社	日本	2009	143-151
川上浩司	細胞移植のための周辺環境：細胞医薬の日米の考え方の違い	田畑泰彦	遺伝子医学MOC別冊 進みつつある細胞移植治療の実際。	メディカルドゥ社	日本	2009	255-261

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mina Tsubouchi, Ryuichi Morishita, Yasuhiro Tabata, Shigeyuki Matsui, and Koji Kawakami.	Critical issues for effective collaboration between academia and industry in the field of regenerative medicine in Japan.	<i>Regenerative Medicine</i>	3	497-504	2008
Mina Tsubouchi, Shigeyuki Matsui, Yoshiro Banno, Kiyoshi Urokawa, and Koji Kawakami.	Overview of the clinical application of regenerative medicine products in Japan	<i>Health Policy</i>	88	62-72	2008
Takahiro Nakazawa et al. (他16名、9番目)	Japanese perspective on ICH S6 guideline maintenance.	<i>Journal of Toxicological Science</i>	33	277-282	2008
Koji Kawakami	Keynote presentation. Special report from the 3rd DIA multitrack workshop in Japan: Scientific review and clinical development of advanced therapeutic	<i>Global Outsourcing Review</i>	9	10-15	2007
Koji Kawakami and Hiroko Yamane	Clinical research in Japan: ways to alleviate unnecessary regulatory burdens.	<i>IRECIIS-Electronic Journal in Communication, Information and Innovation in Health</i>	1	57-61	2007

第2節 FDAにおける抗体医薬品等生物製剤の評価の考え方と実際

京都大学 川上 浩司

1. 生物製剤の開発におけるIND審査の手続きの実際

1.1 はじめに

米国においては、医薬品行政当局である連邦政府食品医薬品庁 (FDA; Food and Drug Administration) による承認を受けていない医薬品や生物製剤を用いての clinical trial (臨床試験) を実施する場合は、その主体 (sponsor) が大学等アカデミア研究者の実施する未承認薬を用いた臨床研究、製薬企業、創薬バイオベンチャーに関わらず、全例FDAによる審査、認可を受ける。申請者は所定の様式でIND (Investigational New Drug application) を準備し、臨床試験の計画の概観、製剤の製造過程とデーター式、製剤の薬理・薬物動態と毒性試験 (非臨床試験データ)、臨床試験のプロトコル、治験実施施設における倫理委員会の承諾などを記載することが要求される。そのため、行政 (FDA) による国内の未承認薬の臨床試験の一元管理、科学的データの整備、国民への情報提供、そして審査事例の蓄積と迅速化が維持されている。

1.2 Pre-IND制度

FDAが提供している開発者側と規制側とのコミュニケーションのひとつに、Pre-INDという制度がある。IND申請に先立って、申請者は申請内容を簡略化したバージョンでプレゼンテーションパッケージを用意し、IND本申請時におけるポイント、質問点、問題点などをFDAに相談することができるという制度である。現時点では無料で実施されている。

Pre-IND申請は、通常、IND申請をする数ヶ月前に、FDAの担当センターに対して、文書あるいはファックスにてPre-IND依頼を提出する。その時点では、申請するINDがどのような品目を用いての臨床試験なのか、臨床適応と投与方法は何か、また、特に明らかにしたい質問のポイントは何か、ということについて記載する必要がある。そして、Pre-INDミーティングの日時を調整する。Pre-INDミーティングは、通常は電話による1時間のテレカンファランスとなるが、必要に応じてFDAでの対面での会議を希望することも出来る。FDAの担当部局では、Pre-INDミーティングの申請パッケージが担当者によって審査され、生物製剤の担当部局 (Center for Biologics Evaluation and Research; CBER) の場合、申請者から提示されたCMC (product)、非臨床 (pharmacology and toxicology)、臨床 (clinical) の3点の質問のそれぞれについて回答を作成する。さらに、その他の助言などについても指導内容をまとめる。

1.3 IND申請

IND申請には、薬事承認を目標とした商業用の治験に匹敵する臨床試験(commercial)、また、日本においては未承認薬等を使用した臨床研究に相当するものとして、研究者用(Investigator IND)、緊急用(Emergency Use IND; 212 CFR 312.36)、治療用(Treatment IND; 212 CFR 312.34)という枠もある。しかし、研究者用のものも商業目的の臨床試験と同様に審査される。緊急用のものは、代替治療法のない特殊な緊急の感染症などに対応しているが、近年はパンデミック感染症やバイオテロリズム対策もあり、Emergency Use Authorization (EAU)のような制度も設置されている。治療用に関しては、通常のIND適用外やINDの試験後の追加治療などにおいて適用される特殊なものである。

INDパッケージの準備においては、以上の点に沿って記載していくことになる。特に、IND薬概要書(Investigator's brochure)は臨床試験の実施医師がどのように当該臨床試験の試験物、科学的データ、臨床試験プロトコルについて理解をしているかの書類ともなり、FDAの審査官も全体像を把握するために注意深く読むものである。的確かつ簡潔に準備されたい。臨床使用経験(Previous human experience)については、適宜発表文献を添付することなどで対応する。また、化学、製造及び品質管理に関する情報(Chemistry, manufacturing, and control data)、薬理・毒性(Pharmacology and toxicology data)、臨床試験実施計画書(Study protocols)については、それぞれ担当の専門審査官が審査にあたる。

上記のように準備されたパッケージをFDAに対して提出することからIND申請はスタートする。まず、FDAの担当事務局は、それぞれの申請の受理後IND番号を決定し、申請者に通知する。以降、申請者とFDAとのやり取りはこのIND番号によって行われる。

IND申請は、30日以内にFDA担当部局によって審査される。30日(以内)後に、申請者に対して、当該臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かについて通知される。特に不可の場合は、電話会議での通達の後、公文書によって詳細な指摘事項、指導内容が申請者に対して送付される。原則として、行政当局はIND申請を科学的観点から評価、審査する。申請者からのすべての提案、すなわち、試験物の安全性と特徴、製造と品質管理、科学的論拠(scientific rationale)、また、製造方法の確立、非臨床試験、臨床プロトコルは、仮説や憶測によるものではなく、科学的根拠をもって論理的に説明される必要がある。

FDA当局では、当該審査部署に事務局からIND申請が送付され、担当審査官が割り当てられる。生物製剤については、CBERでの初回IND(original IND)の担当審査官は、化学、製造及び品質管理に関する情報(Chemistry, manufacturing, and control; CMC data)、薬理・毒性(Pharmacology and toxicology data)、臨床試験実施計画書(Study protocols)それぞれの担当

の3人と、その上長となり、通常はCMC審査官が全体を統括して合議されるIND申請のFDAでの受理(receipt date)から30日間はFDAの持ち時間であるが、通常はその数日前(27日程度)を目処に審査の方針が取りまとめられ、当IND臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かを決定する(decision date)。Clinical holdの場合には通常は申請者に対して電話にて結果が通達され、後日公式文書によってその詳細内容が送付される。

1.4 指摘事項への対応

重要なことは、FDAに対して必要な情報、データをしっかりと開示し、また、コミュニケーションをよく図ることによって、誤解や齟齬などのないように努めることである。上述のように、FDA側の審査持ち時間である30日のうち、通常はその数日前(27日程度)を目処に審査の方針が取りまとめられ、当IND臨床試験の実施が可能(allowed to proceed)か、あるいは不可(clinical hold)かが決定される(decision date)。そこで、提出後20日-27日前後には、審査官側から申請者側担当者に対して、データの解釈や説明文書についての照会、質問がなされることがしばしばある。そこで、申請者側担当者は、いつでもデータにアクセスできる体制にして対応が出来るように待機しておくことが望まれる。もし担当審査官の質問などに審査期間内に対応、回答することが出来ない場合、せっかく初回審査で臨床試験実施が可能(allowed to proceed)になるものであっても、不可(clinical hold)となる。申請期間はしっかりと対応することが推奨される。

1.5 各種 amendment について

初回IND申請が許可されて臨床試験が開始されてからも、各種の変更や追加などによってFDA側に提出すべき申請書類が存在する。これらを包括してamendmentsと呼ぶ。Amendmentの種類は、新規プロトコル、一部変更、新規臨床試験担当医師の登録などの臨床プロトコルの変更(protocol amendment)、会社体制の変更や連絡先変更などの新規情報(information amendments)、安全性情報の報告(safety reports)、年次報告(annual report)となっている。

2. 生物製剤の規格設定と検査方法

2.1 抗体医薬

抗体医薬はすでに複数の承認事例があり、必要とされるCMC要件も整理されつつある。ICHの生物製剤関連ガイドラインにおける承認申請のための要件としては、

- Q5B: 組換え体の遺伝子発現構成体の分析と安定性
 - Q5D: 製造用細胞基材 (生産細胞株の適格性と安定性)
 - Q5A: ウイルス安全性評価
 - (1) 細胞株, 培地成分などの原材料の選択
 - (2) 製造工程の感染性ウイルスの不活化, 除去能力の評価
 - (3) 適切な製造段階での感染性ウイルス否定試験
 - Q6B: タンパク質の規格及び試験方法 (特性解析と品質規格)
 - Q5C: タンパク製剤の安定性試験 (分子の高次構造や生物学的活性の安定性)
- が挙げられているが, それぞれのステップにおいて, 臨床試験初期には暫定規格や手法の整備が望まれている。また, フェーズ3開始までには承認申請に必要な要件の整備が必要となる。

とくに規格および試験方法に関しては,

- 構造 (例: アミノ酸組成分析, アミノ酸配列分析, アミノ酸マッピング, 糖鎖組成分析, RP-HPLC, ゲル濾過クロマトグラフィ)
- 高次構造 (例: NMR, X線解析)
- 規格確認 (例: RP-HPLC, SDS-PAGE, ペプチドマッピング, 等電点電気泳動, 力価)
- 純度試験 (例: RP-HPLC, GPC, 重金属)
- 定量方法 (例: RP-HPLC, GPC, 重金属)
- その他 (例: 含量, 性状, pH, 水分, エンドトキシン, 無菌, 微生物限度, 蛋白質量, 生物学的性質)
- 安定性 (例: 規格確認試験, 純度試験, その他)

といった項目の整備が必要となる。

2.2 遺伝子医薬・核酸医薬

遺伝子治療に用いられる遺伝子医薬のCMCに関しては, 2004年11月にGuidance for FDA Review Staff and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (Draft Guidance) が発表されている。とくにベクターおよびセルバンクの安全性と規格, その他製造に使用する試薬についての安全性が必要となる。製造と精製にあたっては, 最終産物の構成, 保存方法, 安定性, そして安全性と品質を確認するための各段階での分析に十分に考慮することが肝要である。

安全性に関しては, 清潔度, 感染性の細菌やウイルスの否定, エンドトキシンレベルの測定やマイコプラズマの否定が必要である。規格に関しては, identityとしてシークエンスや構造,

純度(細胞由来の核酸やタンパク, その他試薬の混入を測定), 安定性, またフェーズ2終了時までには, 生物学的試験によって臨床での効果を *in vitro* で予測するための potency 試験も整備することが望まれている。マスターセルバンクについても清潔度, 感染性の細菌やウイルスの否定が必要であるが, とくに人由来細胞を使用している場合には, 人の感染性病原体 (EBV, HBV, HCV, CMV, HIV 1&2, HTLV 1&2, AAV, B19), マウス由来細胞の場合には MAP テストを実施する。ワーキングセルバンクにおいては, マスターセルバンクにおける測定項目のうち特に重要なものを選択して実施する。

RNAi, アプタマー, アンチセンスなどの核酸医薬の場合は, 基本的に合成で製造できることから, 低分子化合物に準じて物理化学的性質を規定していくことが可能であると考えられる。構造の同定は, 分子量, 塩基配列, ナトリウム量, 構造決定, ヌクレオチド間の連結, T_m (2本鎖解離温度), 塩基鎖長, 2本鎖・1本鎖含有量といった項目によって実施する。

2.3 細胞医薬

細胞医薬は, 再生治療や癌ワクチンなどに使用されることが多い剤型である。通常は人(自己あるいは同種)由来の細胞を修飾して使用されるため, まずは細胞の採取と感染のコントロールが重要となる。米国FDAは2001年から, 細胞組織利用製品の施設登録, 細胞組織利用製品をリストアップするための統合システムの作成, 危険因子のスクリーニングと感染症検査結果に基づいたドナー組織, 細胞などの適格性確認の基準の規定などを進めてきた2005年5月に current Good Tissue Practice (cGTP) ガイドラインの最終案を施行し, 米国内の細胞組織利用製品の製造業者に対し, 感染症の感染や感染拡大を予防するための採取, 処理, 保存, ラベリング, パッケージング, 搬送のための規定と, 記録管理の手順などを制定した。cGTPとcGMPとでは, それぞれの規制対象の違いから項目の内容は若干異なっているが, 製造に関する主要事項(人員, 環境, 記録, 安全性)については共通して項目が設けられている。しかしながら, cGTPでは試薬, 製品について公衆衛生法に基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対してcGMPでは該当する項目はない。さらに, cGTPでは細胞組織利用製品の使用後についても追跡が可能となるように個別化, 追跡記録について明記していること, そして, これらのcGTPについてFDAの査察および相談ができることが定められている。

細胞医薬のCMCについては, 2003年8月に Guidance for Reviewers : Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDs のドラフトガイダンスが発表されているので参照されたい。

2.4 癌ワクチン

癌ワクチンは、特有の剤型を示すものではなく、その用途から呼称されるものである。また、予防ワクチンではなく治療ワクチンである。細胞製剤、癌組織をすり潰した製剤、タンパクをコンジュゲートした製剤、ペプチド、サイトカインなど多種多様な剤型があるため、癌ワクチンという枠組みでの対応ではなく、その剤型に応じた対応が必要となる。例えば、樹状細胞など細胞を用いたがんワクチンに共通して考慮すべき点として、放射線照射条件、アイデンティティ、純度、力価・活性(フェーズ2終了後でよい)、患者からのトラッキング、ラベリングなどが挙げられる。数種のペプチドの混剤については、個々のペプチドではなく、混在の条件で臨床試験を実施することで問題ない。

2.5 生物製剤のCMCのまとめ

本稿では触れなかったが、生物製剤に組織工学由来製品などを合わせて使用するコンビネーションプロダクトなど、生物製剤のCMCには多くのトピックスが存在する。さらに、製造工程の変更に伴う同等性・同質性評価としてのコンパラビリティ(ICH-Q5E)の問題にもしばしば遭遇する。今後は、生物製剤のジェネリックであるバイオシミラー(あるいはfollow-on proteins)の開発なども増加することが予想され、常に情報のアップデートと前向きなチャレンジが必要な分野といえよう。

3. 生物製剤の非臨床試験の考え方

生物製剤の非臨床試験についてのICH S6ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」は、1997年に日米欧で合意したものである(ICH S6 (1997) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived products. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)。ICHガイドラインの中で、生物製剤が適用範囲に入っているものはICH S6およびICH S7Aガイドラインのみであり、それ以外では適用範囲外あるいは適用されるかどうか明確に示されていない。

ICH S6ガイドラインに記載されている項目は、

1. 緒言 (introduction)

背景 (background) 1.2 目的 (objectives) 1.3 適用範囲 (scope)

2. 試験物の規格 (specification of test material)

3. 非臨床安全性試験 (preclinical safety testing)

概論 (general principle) 3.2 生物学的活性・薬力学 (biological activity/pharmacodynamics)
 3.3 動物種とモデルの選択 (animal species/model selection) 3.4 動物種・性別 (number/
 gender of animals) 3.5 用法・用量の設定 (administration/dose selection) 3.6 免疫原性
 (immunogenicity)

4. 各論 (specific considerations)

安全性薬理試験 (safety pharmacology) 4.2 曝露評価 (exposure assessment) :

薬物動態・トキシコキネティクス (pharmacokinetics and toxicokinetics), 試験法 (assays),
 代謝 (metabolism) 4.3 単回投与毒性試験 (single dose toxicity studies) 4.4 反復投与毒性試
 験 (repeated dose toxicity studies) 4.5 免疫毒性試験 (immunotoxicity studies) 4.6 生殖発
 生毒性試験 (reproductive performance and developmental toxicity studies) 4.7 遺伝毒性
 試験 (genotoxicity studies) 4.8 がん原性試験 (carcinogenicity studies) 4.9 局所刺激性試験
 (local tolerance studies)

となっている。臨床試験開始にあたって必要とされる非臨床試験とその実施時期に関しては、
 ICH-M3ガイドライン「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガ
 イドライン」を参照することが望まれる。

4. 生物製剤の承認申請

4.1 生物製剤の承認申請の考え方

前述のように、生物製剤には様々な剤型、臨床適応があり、承認申請の詳細をここで説明
 することは困難である。すでに承認申請のある蛋白製剤や抗体医薬については、FDAより提
 示されている Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody
 Products for Human Use. (1997 ; http://www.fda.gov/cber/gdlms/ptc_mab.pdf) や、Draft
 guidance : Development of parathyroid hormone for the prevention and treatment of
 osteoporosis. (2000 ; <http://www.fda.gov/cder/guidance/3789dft.htm>) のようなガイドラ
 インがあるので、参照されたい。細胞医薬などの場合には、近い将来承認事例も出てくること
 が予想されるので、その動向が注目される場所である。重要なことは、前臨床の段階 (pre-IND
 フェーズ)、早期臨床試験の段階 (IND フェーズ)、End-of Phase 2ミーティングを経てフェ
 ーズ3臨床試験の段階、とFDA当局と積極的にかつ緊密に連携し、よくディスカッションをし
 ながら開発を進めることである。承認申請に当たっては、とくにEnd-of Phase 2ミーティング
 において、フェーズ3臨床試験における臨床のゴールを設定する Special Protocol Assessment
 (SPA) にも真摯に対応し、同時に承認申請時の common technical document (CTD) に必要な

データを整理、明確化するべきである。常に忘れてはならないのは、行政側とてあたらしい生物製剤の評価についてはチャレンジも多く、開発者と二人三脚で新しい医療を切り開いていくとする意識は高いということである。

本項目の最後に、現在欧米でトピックとなっている、ヒト型抗体医薬の臨床試験で有害事象があった際の市販後の考え方 (RiskMAP) について紹介する。

4.2 生物製剤の承認と RiskMAP

先端医学の知見の進歩により新規メカニズムを有する医薬品の開発機会が増した。しかし、効果も高いが副作用の存在する医薬品も増加している。市販前の臨床試験ではわからなかった有害事象が医薬品の承認後に明らかになり、市販に際して通常以上の安全性の監視と活動が必要となる例も今後増えると考えられている。

抗体医薬natalizumabは、多発性硬化症やクローン病の治療薬として開発された・4インテグリンをターゲットとしたヒト化モノクローナル抗体である。無作為二重盲験試験においてnatalizumab投与群で新規炎症病変の発症は顕著に抑制されたことが認められ、2004年11月にFDAは、再発寛解した多発性硬化症に対してnatalizumabを承認した(商品名はTysabri, Biogen Idec社およびElan社から発売)。しかしながら、natalizumabを使用した多発性硬化症およびクローン病の臨床試験に参加した3人の患者において、進行性多病巣性白質脳障害(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)が発症していたことが明らかになり、2005年2月には臨床試験及び販売が中止となった(その後3人のうち2人は死亡した)。PML発症のメカニズムは未だ明らかになっていない。

natalizumabの販売の再開について、関係学会や企業、有識者、FDAで大きな議論となり、その結果、2006年6月、FDAの医薬品安全部(Office of Drug Safety)はリスク最小化活動計画(Risk Minimization Action Plan; RiskMAP)というガイドラインの提示と、RiskMAPに従ったnatalizumabの適正使用を企業および医療機関に指示した。これによってnatalizumabはついに事実上の上市がなされることになった。RiskMAPとは、医薬品の使用にあたっての重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を勘案し、通常の医薬品安全性監視以上にさらなる対応を義務付けるものであり、ベネフィットも高いがリスクも存在する医薬品に対して提示された考え方である。natalizumabの販売と使用にあたっては、とくにTysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH)プログラムが開始し、TOUCHプログラムに参加する施設、患者に限って処方されること、PMLの発症を早期に診断するために、投薬前の患者にMRI撮像を行うこと、また初回投与後、定期的に患者の評価結果を販売企業に報告することなどが義務付けられることとなった。